

MODULARIO  
I.C.A. - 101

09/355210 IOT/EP 984805999

Mod. C.E. - 1-4-7



# MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



REC'D 02 APR 1998

WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. FI97 A 000020

INV. IND.

**PRIORITY DOCUMENT**

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

Roma, li .....

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Gen. 1998

*Handwritten signature*



## AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

marca  
da  
bollo

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione MENARINI RICERCHE S.P.A. N. SP  
Residenza POMEZIA (ROMA) codice 01550001000  
2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome e nome Livio Brighenti cod. fiscale BRGLVI54B12F205D  
denominazione studio di appartenenza NOTARBARTOLO & GERVASI S.R.L.  
via Lungarno Amerigo Vespucci n. 24 città Firenze cap 50123 (prov) FI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez. cl. sci)

gruppo/sottogruppo

Composti monociclici a quattro residui bifunzionali, aventi azione HK-2 antagonista.ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☒ NO ☐

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) GIORGI Raffaello 3) GIANNOTTI Danilo  
2) DI BUGNO Cristina 4) MAGGI Carlo Alberto

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tip

data di deposito

allegato  
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

1) \_\_\_\_\_  
2) \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURA

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 40 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) .....  
Doc. 2) 0 PROV n. tav. 00 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....  
Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....  
Doc. 4) 0 RIS designazione inventore .....  
Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano .....  
Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione .....  
Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

confronta singole priorità

8) attestati di versamento, totale lire cinquecentosessantacinquemila-

obbligatorio

COMPILATO IL 06 02 1997 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) Livio BrighentiCONTINUA SINO NONOTARBARTOLO & GERVASI S.R.L.DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI

FIRENZE

48

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

FI/97/A/20

Reg. A

codice

L'anno millenovecento

novantasette

il giorno

sette

del mese di

febbraio

Il (I) richiedente (I) sopraindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. \_\_\_\_\_ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

nessuna

IL DEPOSITANTE

Clignon Mireille

L'UFFICIALE ROGANTE

Lu

## RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO

[ ]/[ ]/[ ]

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

[ ]/[ ]/[ ]

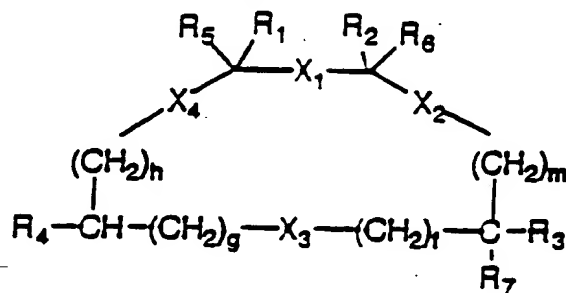
## A. TITOLO

Composti monociclici a quattro residui bifunzionali, aventi azione NK-2 antago-  
nista.



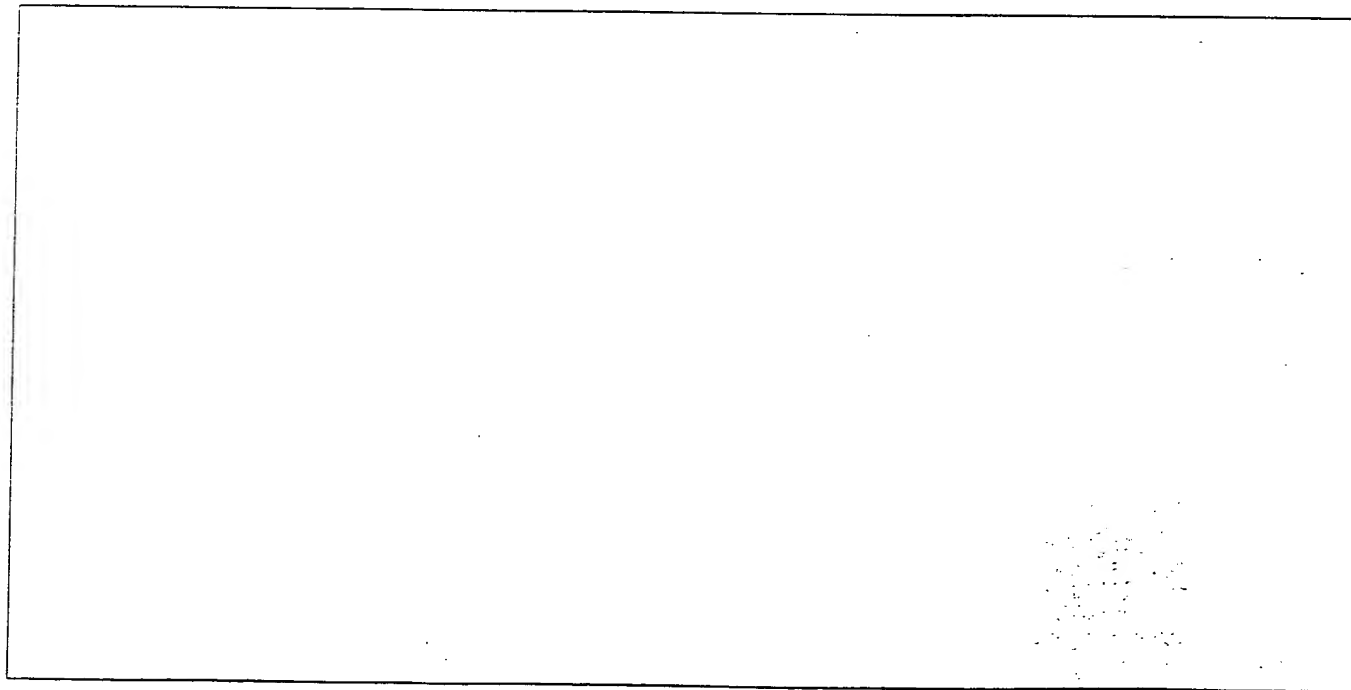
## L. RIASSUNTO

La presente invenzione si riferisce a composti di formula generale (I)



aventi azione NK-2 antagonista, a composizioni farmaceutiche che li contengono ed a processi per la loro preparazione.

## M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale avente per  
titolo: "Composti monociclici a quattro residui bi-  
funzionali, aventi azione NK-2 antagonista";

a nome: MENARINI RICERCHE SpA

con sede in: POMEZIA (Roma)

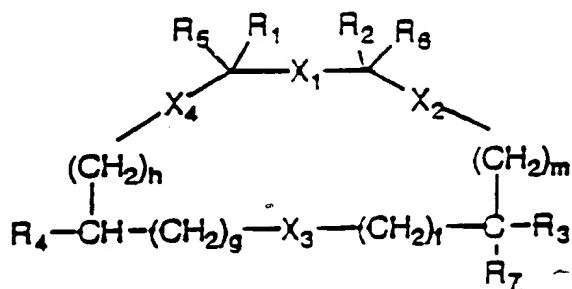
Inventori Designati: GIORGI Raffaello, DI BUGNO Cri-  
stina, GIANNOTTI Danilo, MAGGI Carlo Alberto

depositata il: con il n°:

\*\*\*\*\*

#### Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a nuovi composti  
aventi formula generale (I).



(I)

in cui :

X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, uguali o diversi tra loro, rappre-  
sentano un gruppo scelto tra -CONR-, -NRCO-, -OCO-,  
-COO-, -CH<sub>2</sub>-NR-, -NR-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, ove R è H o un  
C<sub>1</sub>-3 alchile o benzile

f, g, h, m, uguali o diversi tra loro, rappresentano

un numero scelto tra 0,1 o 2

R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Ar dove r = 0, 1, 2 e dove Ar è un gruppo aromatico scelto tra : benzene, naftalene, tiofene, benzotiofene, piridina, chinolina, indolo, furano, benzofurano, tiazolo, benzotiazolo, imidazolo, benzoimidazolo, detto gruppo Ar essendo eventualmente sostituito con al massimo 2 residui scelti tra C<sub>1</sub>-3 alchile o alogenoalchile, C<sub>1</sub>-3 alcossile, C<sub>2</sub>-4 ammino alcossile, alogeno, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano idrogeno o C<sub>1</sub>-3 alchile,

R<sub>3</sub> rappresenta un gruppo scelto tra:

- idrogeno
- alchile lineare o ramificato di formula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> con n = 1-5 , gruppi cicloalchile o alchilcicloalchile di formula C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub> con n = 5-9
- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Ar<sub>1</sub> dove r = 0, 1, 2 e dove Ar<sub>1</sub> è un gruppo aromatico scelto tra : benzene, naftalene, tiofene, benzotiofene, piridina, chinolina, indolo, furano, benzofurano, tiazolo, benzotiazolo, imidazolo, benzoimidazolo, detto gruppo Ar<sub>1</sub> essendo eventualmente sostituito con al massimo 2 residui scelti tra C<sub>1</sub>-3 alchile o alogenoalchile, C<sub>1</sub>-3 alcossile o ammino

alcossile, alogeno, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile,

R<sub>4</sub> rappresenta un gruppo scelto tra:

- idrogeno o C<sub>1-6</sub> alchile
- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Ar<sub>2</sub> dove r = 0, 1 e dove Ar<sub>2</sub> è fenile o naftile ed è eventualmente sostituito con al massimo 2 residui scelti tra C<sub>1-3</sub> alchile o alogenoalchile, C<sub>1-3</sub> alcossile o ammino alcossile, alogeno, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile;

- L-Q dove L è un legame chimico o un residuo alchilico lineare o ramificato C<sub>1-6</sub> e Q è un gruppo scelto tra :

- i) H, OH, OR<sub>9</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, guanidino, solfato, fosfonato, fosfato, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile;

- ii) COOH, tetrazolo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCOOR<sub>8</sub>, CONHR<sub>8</sub>, NHCOR<sub>8</sub>, dove R<sub>8</sub> rappresenta una catena alchilica C<sub>1-6</sub>, lineare o ciclica, contenente uno o più gruppi polari scelti nel gruppo OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, COOH, PO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>H, OR<sub>11</sub> e dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchilico e dove R<sub>11</sub> è una catena C<sub>1-3</sub> alchilica o C<sub>2-4</sub> amminoalchilica;



iii) COOR<sub>12</sub> o CONHR<sub>12</sub> dove R<sub>12</sub> è un gruppo mono-, di- o tri-glicosidico eventualmente protetto con uno o più gruppi C<sub>1-3</sub> acilici o sostituito con gruppi amminici o C<sub>1-3</sub> acilamminici,

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o un gruppo C<sub>1-3</sub> alchile.

Fanno parte della presente invenzione anche i sali farmaceuticamente accettabili, i processi per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

Vista la presenza di centri chirali nei composti di formula (I), fanno parte della presente invenzione anche i singoli enantiomeri e le loro miscele sia in forma racemica che non racemica.

#### Stato dell'arte

Il recettore NK<sub>2</sub> delle tachichinine è largamente espresso nel sistema nervoso periferico dei mammiferi. Uno dei vari effetti prodotti dalla stimolazione selettiva del recettore NK<sub>2</sub> è la contrazione della muscolatura liscia. Quindi antagonisti del recettore NK<sub>2</sub> possono essere considerati agenti capaci di controllare l'eccessiva contrazione della muscolatura liscia in qualsiasi condizione patologica in cui il rilascio di tachichinine concorre alla genesi del corrispondente disturbo.

In particolare, la componente broncospastica ed infiammatoria dell' asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali, gli spasmi delle vie biliari, gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali possono essere considerate condizioni in cui la somministrazione di antagonisti NK2 può essere efficace ( E.M. Kudlacz et al. Eur. J. Pharmacol., 1993 36, 17-25 ).

Inoltre alcuni NK-2 antagonisti capaci di superare la barriera emato-encefalica hanno mostrato proprietà ansiolitiche (D.M. Walsh et al. - Psycopharmacology (1995), 121, 186-191).

Composti ciclici, in particolare esapeptidi ciclici (A.T. McKnight et al. Br. J. Pharmacol. 1991, 104, 355 ) e biciclici ( V. Pavone et al. WO 93/212227 ) o esapseudopeptidi ciclici ( L. Quartara et al. J. Med. Chem., 1994, 37, 3630; S. L. Harbeson et al. Peptides, Chemistry and Biology. Proceedings of Twelfth American Peptide Symposium, 1992, 124 ) sono noti in letteratura per la loro attività antagonista al recettore NK-2 delle tachichinine.

Sorprendentemente è stato ora trovato che prodotti a più basso peso molecolare, monociclici, contenenti solamente quattro residui bifunzionali legati tra lo-



ro con legame peptidico o pseudopeptidico, presentano elevata attività farmacologica associata ad una notevole selettività per il recettore NK-2 umano, per cui sono proposti come valide alternative.

Descrizione dettagliata dell' invenzione

La presente invenzione si propone quindi di rendere disponibili nuovi composti monociclici, contenenti quattro residui bifunzionali legati fra loro con legame peptidico o pseudopeptidico, ad azione antagonista sul recettore NK2, di formula generale (I) come precedentemente definiti .

Fanno parte della presente invenzione anche i sali farmaceuticamente accettabili, i processi per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

Vista la presenza di centri chirali nei composti di formula (I), fanno parte della presente invenzione anche i singoli enantiomeri e le loro miscele sia in forma racemica che non racemica.

Costituiscono composti preferiti dell' invenzione i composti di formula generale (I) in cui:

f, g, h, m, uguali o diversi tra loro, possono essere 0 od 1.

R1 ed R2, uguali o diversi tra loro, rappresentano la catena laterale di un amminoacido naturale scelto

fra triptofano, fenil alanina, tirosina, istidina o la catena laterale di un ammino acido non naturale scelto nel gruppo :

triptofano e fenil alanine mono o disostituiti con residui scelti tra C<sub>1-3</sub> alchile o alogenoalchile, C<sub>1-3</sub> alcossile o ammino alcossile, alogeno, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile; alfa-naftilalanina; beta-naftilalanina;

R<sub>3</sub> rappresenta un gruppo scelto tra:

- alchile lineare o ramificata di formula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> con n = 1-5, cicloalchile o alchilcicloalchile di formula C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub> con n = 5-9;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Ar<sub>1</sub> dove r è uguale a 1 o 2 e Ar<sub>1</sub> è un gruppo aromatico scelto tra : alfa naftile, beta naftile, fenile, indolo, detto gruppo Ar<sub>1</sub> essendo eventualmente sostituito con al massimo 2 residui scelti tra C<sub>1-3</sub> alchile o alogenoalchile, C<sub>1-3</sub> alcossile, alogeno, OH, NH<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> rappresenta un gruppo L-Q dove

L è un legame chimico o CH<sub>2</sub> e

Q è un gruppo scelto tra:

- OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>11</sub>, solfato, fosfato e dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile e dove R<sub>11</sub> è una catena C<sub>1-3</sub>



alchilica o C<sub>2</sub>-4 amminoalchilica,

- COOH, COOR<sub>12</sub>, CONHR<sub>12</sub> dove R<sub>12</sub> è un gruppo mono- o di-glicosidico eventualmente protetto con uno o più gruppi acetilici o sostituito con un gruppo amminico o acetilamminico.

Sono altresì preferiti gli isomeri che presentano configurazione R sull'atomo di carbonio che porta i sostituenti R<sub>3</sub> ed R<sub>7</sub>.

Sali farmaceuticamente accettabili di composti di formula (I) includono i sali con acidi inorganici (come cloridrico, bromidrico, iodidrico, solforico, nitrico, fosforico) che organici (quali acetico, propionico, succinico, malonico, citrico, tartarico, metansolfonico, p-toluensolfonico); così pure sali di basi farmaceuticamente accettabili, sia inorganiche (come gli idrossidi di sodio, potassio, calcio, magnesio, zinco, alluminio) che organiche (quali ad esempio ammine come metilammina, dietilammina, trietilammina, etilammina, trometamina o piperidina).

Secondo l'invenzione i composti di formula (I) contenenti legami peptidici o pseudopeptidici possono essere ottenuti mediante classiche condensazioni con tecniche note in letteratura. Il metodo generale da noi prescelto per la preparazione dei composti peptidici (X<sub>1</sub>-X<sub>4</sub> = -CONR-, -NRCO-) prevede la sintesi in

soluzione della catena peptidica lineare utilizzando amminoacidi, derivati dicarbossilici o diamminici opportunamente protetti e, dopo deprotezione selettiva delle catene C- ed N- terminali, la ciclizzazione in solventi organici polari in soluzione diluita. Come metodo di attivazione dei gruppi carbossilici è stato preferito generalmente quello con PyBOP e DIEA in DMF.

Nello Schema allegato è rappresentata, a titolo di esempio, la sintesi generale dei composti di formula I in cui  $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = -CONH-$ .

I precursori dicarbossilici 7 contenenti il gruppo  $R_4$  e quelli diamminici 4 contenenti i gruppi  $R_3$ ,  $R_7$  sono stati preparati con metodi riportati in letteratura.

In particolare la sintesi dei derivati succinici con  $R_4 =$  alchile o  $(CH_2)_n-Ar$  è descritta da R. Conrow et al. J. Org. Chem. 1986, 51, 938 e da S.G. Cohen et al. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 3495, mentre nel caso di  $R_4 = H$ , gruppo amminico, ossidrilico o carbossilico sono stati usati rispettivamente anidride succinica, acido aspartico, acido malico o carbossisuccinico opportunamente protetti.

La sintesi dei derivati etilendiamminici contenenti i gruppi  $R_3$ ,  $R_7$  è stata effettuata a partire dai corrispondenti amminoacidi N-protetti, per riduzione del

carbossile ad alcool con  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  ( C.F. Stanfield et al. J. Org. Chem. 1981, 46, 4797, 4799; I.R. Ollmann et al. Bioorg. Med. Chem. 1995, 3, 969 ), conversione ad azide via mesilato e successiva riduzione ad ammino gruppo ( P.G. Mattingly, Synthesis, 1990, 366; P.M. O'Brien et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 1810 ).

I composti contenenti legami peptidici ridotti (  $\text{X}_1 - \text{X}_4 = -\text{CH}_2-\text{NR}-, -\text{NR}-\text{CH}_2-$  ), sono sintetizzati in soluzione impiegando metodi noti, come per esempio l'amminazione riduttiva dell'aldeide di un amminoacido con la funzione amminica di un amminoacido o peptide protetto, in presenza di  $\text{NaCNBH}_4$  come riducente in DMF/ AcOH ( K. A. Jacobson et al. J. Med. Chem. 1983, 26, 492; R. F. Borch et al. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897; J. P. Salvi et al. Tetr. Lett. 1994, 35, 1181 ). Le aldeidi sono state ottenute per riduzione con  $\text{LiAlH}_4$  dei corrispondenti amminoacidi protetti, N,O-dimetilidrossammati secondo il metodo di J. A. Feherentz et al. Synthesis, 1983, 676 e Int. J. Peptide Protein Res. 1985, 26, 236.

I composti di formula (I) come sopra indicati si sono rivelati potenti antagonisti del recettore NK-2 delle tachichinine e pertanto possono essere somministrati come agenti capaci di controllare qualunque manifestazione centrale o periferica dovuta ad una eccessi-

va attivazione di neuroni tachichinergici ed in particolare l' eccessiva contrazione della muscolatura lascia in qualsiasi condizione patologica in cui il rilascio di tachichinine concorre alla genesi del corrispondente disturbo.

In particolare, la componente broncospastica ed infiammatoria dell' asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali, gli spasmi delle vie biliari, gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali possono essere considerate condizioni in cui la somministrazione dei composti di formula (I), quali antagonisti NK-2, può essere efficace.

L'uso come ansiolitici deve pure essere considerato per i composti dotati di adeguate caratteristiche chimico-fisiche per la penetrazione nel SNC.

I composti di formula (I) oggetto della presente invenzione sono adatti per la somministrazione a fini terapeutici agli animali superiori ed all' uomo attraverso la via parenterale, orale, inalatoria e sublinguale raggiungendo effetti farmacologici in accordo con le proprietà sopra descritte. Per le vie parenterali ( endovenosa, intramuscolare e intradermale) si impiegano soluzioni sterili o preparati liofilizzati. Per le vie di instillazione nasale, inala-



toria e sublinguale si usano, a seconda del caso, soluzioni acquose, preparati aereosolici, polveri o capsule.

Le dosi di principio attivo nelle composizioni suddette possono essere comprese fra 0,02 e 10 mg/kg di peso corporeo.

L'invenzione viene ora illustrata dagli esempi qui di seguito riportati senza alcun fine limitativo.

#### Esempio 1

ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula (I) in cui: X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = X<sub>3</sub> = X<sub>4</sub> = -CO-NH-; R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>-(indol-3-il); R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = R<sub>7</sub> = H; m = h = 0, f = g = 1; gli atomi di carbonio C-R<sub>1</sub> e C-R<sub>2</sub> hanno configurazione S, mentre il C-R<sub>3</sub> ha configurazione R )

#### a) Sintesi del dipeptide BOC-Trp-Phe-OH

Ad una soluzione di H-Trp-Phe-OH ( 5 g,) in diossano ( 30 ml ), H<sub>2</sub>O ( 15 ml ) e NaOH 1M ( 15.6 ml ), raffreddata a 0-5°C, sotto agitazione, fu aggiunto di-tert-butildicarbonato ( 3.4 g,). La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per 2 ore, concentrata ed estratta con pentano ( 2 x 20 ml ). La fase acquosa fu raffreddata con ghiaccio, addizionata con AcOEt ( 50 ml ), acidificata con KHSO<sub>4</sub> fino a pH 2-3, separata ed estratta con AcOEt ( 2 x 50 ml ). Le fasi

organiche riunite furono lavate con salamoia ( 50 ml), seccate ed evaporate sotto vuoto a 30°C, ottenendo 6 g del composto desiderato come residuo semi-solido bianco.

TLC: r.f. 0.55 ( cloroformio/ cicloesano/ AcOH /H<sub>2</sub>O = 45/45 /5 /5 ), 0.52 ( CHCl<sub>3</sub>/ MeOH = 9/ 1 )

b) Sintesi di (R)-1-benzil-2-benzilossicarbonilammino-etilammina

La sintesi é stata effettuata secondo il metodo di P.G. Mattingly, Synthesis, 1990, 366, a partire da BOC-D-fenilalaninolo.

c) Sintesi di BOC-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-Z] (5)

Ad una soluzione di BOC-Trp-Phe-OH ( 1.19 g, 2.63 mmoli ) in DMF anidra ( 10 ml ) furono aggiunti sotto azoto(R)-1-benzil-2-benzilossicarbonilammino etilammina ( 750 mg, ), PyBOP ( 1.37 g) e DIEA ( 0.9 ml).

La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per una notte a temperatura ambiente, addizionata con AcOEt ( 80 ml ), lavata con HCl 1N ( 3 x 30 ml ), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% ( 3 x 30 ml ) e H<sub>2</sub>O ( 30 ml ). La fase organica fu evaporata sotto vuoto a 30°C, ottenendo 1.8 g di residuo solido avorio.

Il composto grezzo fu purificato mediante un lavaggio in sospensione con AcOEt a caldo e con MeOH a tempe-



ratura ambiente, ottenendo 1.15 g del prodotto desiderato 5 come solido bianco . MS (TS) :  $[MH^+] = 718$

d) Sintesi di H-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-Z] (6)

Ad una sospensione del composto 5( 1.1 g) in CHCl<sub>3</sub> ( 30 ml ) fu addizionato, sotto agitazione, a temperatura ambiente, TFA ( 6 ml ), osservando immediata formazione di una soluzione limpida. La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per 1.5 ore, controllando mediante analisi HPLC la scomparsa del precursore. Dopo evaporazione del solvente, il residuo fu ripreso con AcOEt ( 100 ml ), lavato con NaHCO<sub>3</sub> 5% ( 2 x 30 ml ) e salamoia ( 30 ml ).

La fase organica fu seccata con MgSO<sub>4</sub> ed evaporata sotto vuoto a 30°C.

Il residuo solido fu purificato per flash-chromatography ( CHCl<sub>3</sub>/ MeOH = 95/ 5 ), ottenendo 821 mg del composto desiderato 6 come solido bianco.

TLC: r.f. 0.50 ( CHCl<sub>3</sub>/ MeOH = 9/ 1 )

e) Sintesi di HO-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-Z] (Composto 8 ove: PG<sub>2</sub> = OH, PG<sub>1</sub> = Z )

Ad una soluzione del composto 6 ( 420 mg) in DMF anidra ( 10 ml ) furono aggiunti, sotto agitazione a temperatura ambiente, NEt<sub>3</sub> ( 0.095 ml) e anidride succinica ( 68 mg). La miscela di reazione fu lascia-

ta in agitazione a temperatura ambiente per 4 ore.

Dopo evaporazione del solvente, il residuo fu sospeso in H<sub>2</sub>O e lasciato in agitazione per 5 min. Il solido fu filtrato e lavato in sospensione per 2 volte con MeOH, ottenendo 242 mg del composto desiderato 8 come solido bianco.

TLC: r. f. 0.50 ( CHCl<sub>3</sub>/ MeOH = 8/ 2 )

f) Sintesi di HO-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>] (9)

Il composto 8 ( 225 mg) fu sospeso in MeOH ( 10 ml ) ed idrogenato in presenza di Pd/C 10% ( 50 mg ) a pressione atmosferica e temperatura ambiente. Un controllo HPLC dopo 4 ore mostrava la completa scomparsa del precursore.

Il catalizzatore fu filtrato e lavato con MeOH. Dopo evaporazione del solvente furono ottenuti 158 mg del composto desiderato 9 come solido bianco.

m.p. = 142-4°C; TLC: r.f. 0.70 ( n-butanolo/ AcOH/ H<sub>2</sub>O = 6/ 2/ 2 )

g) Sintesi di ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]} (10)

Ad una soluzione del composto 9 ( 148 mg) in DMF anidra ( 5 ml ), in agitazione sotto azoto, furono aggiunti PyBOP ( 145 mg) e DIEA ( 0.09 ml ).

La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per



5 ore e, dopo evaporazione del solvente, il residuo fu sospeso in AcOEt, lasciato in agitazione per 10 min. e filtrato, ottenendo 100 mg di solido.

Un'aliquota di prodotto ( 50 mg ) fu purificata per HPLC preparativo, ottenendo 18 mg del composto desiderato 10 come solido bianco.

MS (TS) : [ MH<sup>+</sup> ] = 566; 1H-NMR ( DMSO ) :  $\delta$  2.15-2.35 ( m, 2H ), 2.55-2.85 ( m, 8H ), 2.96-3.04 ( m, 2H ), 3.90-4.02 ( m, 1H ), 4.03-4.15 ( m, 1H ), 4.25-4.42 ( m, 1H ), 6.71 ( d, 1H ), 6.90-7.42 ( m, 16H ), 8.09 ( m, 1H ), 8.50 ( d, 1H ), 10.82 ( s, 1H ).

Con la procedura descritta nell'esempio 1 sono stati ottenuti i seguenti composti:

Esempio 2 ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(S)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I in cui i sostituenti sono definiti come nell'esempio 1, ma gli atomi C-R<sub>1</sub>, C-R<sub>2</sub> e C-R<sub>3</sub> hanno tutti configurazione S ) 1H-NMR (DMSO):  $\delta$  1.95-2.32 (m, 2H), 2.34-2.90 (m, 6H), 2.92-3.18 (m, 2H), 3.60-3.82 (m, 1H), 4.00-4.40 (m, 4H), 6.90-7.36 (m, 14H), 7.39-7.54 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

Esempio 3 ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I in cui X<sub>1</sub> = X<sub>2</sub> = X<sub>3</sub> = X<sub>4</sub> = -

CO-NH-;  $R_1 = -CH_2-(\text{indol-3-il})$ ;  $R_2 = -CH_2-C_6H_5$ ;  $R_3 = -CH_2-C_6H_{11}$ ;  $R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$ ;  $m = h = 0$ ,  $f = g = 1$ ; gli atomi di carbonio C- $R_1$  e C- $R_2$  hanno configurazione S, mentre il C- $R_3$  ha configurazione R ) 1H-NMR ( DMSO ): d 0.65-0.95 ( m, 2H ), 1.00-1.38 ( m, 6H ) 1.45-1.75 ( m, 5H ), 2.05-2.30 ( m, 2H ), 2.40-2.85 ( m, 6H ), 3.20-3.60 ( m, 1H ), 3.61-3.78 ( m, 1H ), 3.80-3.96 ( m, 1H ), 3.98-4.10 ( m, 1H ), 4.38-4.55 ( m, 1H ), 8.47 ( d, 1H ), 6.90-7.45 ( m, 11H ), 8.02 ( m, 1H ), 8.47 ( d, 1H ), 10.78 ( d, 1H ).

Esempio 4 ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-OCH<sub>3</sub>))-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I in cui  $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = -CO-NH-$ ;  $R_1 = -CH_2-(\text{indol-3-il})$ ;  $R_2 = -CH_2-C_6H_5$ ;  $R_3 = -CH_2-C_6H_4(4-OCH_3)$ ;  $R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$ ;  $m = h = 0$ ,  $f = g = 1$ ; gli atomi di carbonio C- $R_1$  e C- $R_2$  hanno configurazione S, mentre il C- $R_3$  ha configurazione R ) 1H-NMR (DMSO): d 2.13-2.37 (m, 2H), 2.50-2.85 (m, 8H), 3.25-3.50 (m, 1H), 3.58-3.80 (m, 4H), 3.85-4.00 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 1H), 4.28-4.45 (m, 1H), 6.65-7.47 (m, 16H), 8.02-8.16 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

Esempio 5 ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-NH-]}

( composto di formula I in cui  $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 =$

-CO-NH-;  $R_1 = -CH_2-(\text{indol-3-il})$ ;  $R_2 = R_3 = -CH_2-C_6H_5$ ;  
 $R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$ ;  $f = h = 0$ ,  $m = g = 1$ ; gli atomi di carbonio C- $R_1$  e C- $R_2$  hanno configurazione S, mentre il C- $R_3$  ha configurazione R )

a) Sintesi di (R)-2-tert-butossicarbonilammino-3-fenil-propilammina

La sintesi é stata effettuata secondo il metodo di P.G. Mattingly, Synthesis, 1990, 366, a partire da BOC-D-fenilalaninolo.

b) Sintesi di Z-Trp-Phe-[(R)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-NH-BOC] (5)

Ad una soluzione di Z-Trp-Phe-OH ( 1.4 g) in DMF anidra ( 15 ml ) furono aggiunti, sotto azoto, (R)-2-tert-butossicarbonilammino-3-fenil-propilammina ( titolo 65%, 1.1 g, ), PyBOP ( 1.45 g) e DIEA ( 0.98 ml). La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per una notte a temperatura ambiente, addizionata con AcOEt ( 100 ml ), lavata con HCl 1N ( 3 x 30 ml ), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% ( 3 x 30 ml ) ed H<sub>2</sub>O ( 30 ml ). Durante i lavaggi precipita in parte il prodotto, che viene filtrato e riunito alla fase organica. Dopo evaporazione del solvente sotto vuoto, il residuo ( 2.4 g ) fu lavato in sospensione con AcOEt e seccato sotto vuoto su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ottenendo 1.79 g del composto desiderato 5 come solido bianco.

TLC: r.f. 0.86 (  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 95/5$  ); r.f. 0.78 (  $\text{AcOEt}$  )

c) Sintesi di  $\text{H-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-NH-BOC}]$  (6)

Una sospensione del composto 5 (1.7 g) in  $\text{MeOH}$  ( 350 ml ) fu idrogenata in presenza di  $\text{Pd/C}$  10%, a pressione atmosferica e temperatura ambiente, fino a scomparsa del precursore ( controllo HPLC ). Dopo eliminazione del catalizzatore per filtrazione ed evaporazione del solvente sotto vuoto, il residuo fu lavato in sospensione con  $\text{AcOEt}$ , ottenendo 890 mg del composto desiderato 6 come solido bianco.

TLC: r.f. 0.38 (  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9/1$  ), r.f. 0.26 (  $\text{AcOEt}$  )

d) Sintesi di  $\text{HO-Suc-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-NH-BOC}]$  (composto 8, in cui  $\text{PG}_2 = \text{OH}$ ,  $\text{PG}_1 = \text{BOC}$ )

Ad una soluzione del composto 6 ( 840 mg) in  $\text{DMF}$  anidra ( 20 ml ) furono aggiunti sotto azoto anidride succinica ( 158 mg ) e  $\text{NEt}_3$  ( 0.21 ml ). La miscela di reazione fu lasciata in agitazione a temperatura ambiente per una notte. Dopo evaporazione del solvente sotto vuoto a  $30^\circ\text{C}$ , il residuo fu trattato con  $\text{H}_2\text{O}$  a  $40\text{-}50^\circ\text{C}$ , filtrato, lavato in sospensione con  $\text{MeOH}$  ( 15 ml ) e seccato sotto vuoto, ottenendo 600 mg del



composto desiderato 8 come solido bianco.

TLC: 0.63 (  $\text{CHCl}_3$ / MeOH = 8/ 2 )

e) Sintesi di HO-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-NH<sub>2</sub>] . TFA ( 9 TFA )

Ad una sospensione del composto 8 ( 560 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 15 ml ), fu aggiunto sotto agitazione TFA ( 2 ml ), ottenendo una soluzione limpida. Dopo 2 ore a temperatura ambiente, il solvente fu evaporato ed il residuo ripreso con etere, filtrato e seccato, ottenendo 500 mg del composto desiderato 9 TFA come solido avorio.

TLC: 0.58 (  $\text{CHCl}_3$ / MeOH = 8/ 2 ), 0.74 ( n-butanolo/ AcOH/ H<sub>2</sub>O = 6/ 2/ 2 )

f) Sintesi di ciclo(-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-NH-]) (10)

Ad una soluzione del composto 9 TFA ( 500 mg) in DMF anidra ( 20 ml ) furono aggiunti, sotto azoto, PyBOP ( 447 mg) e DIEA ( 0.37 ml ). La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per una notte a temperatura ambiente. Dopo evaporazione del solvente il residuo fu lavato in sospensione con acido citrico 5% e con H<sub>2</sub>O. Il prodotto fu essiccato su P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, lavato in sospensione con AcOEt e con MeOH a caldo , ottenendo 110 mg di solido. Un'aliquota ( 55 mg ) fu purificata per HPLC preparativo ottenendo 25 mg del composto de-

siderato 10 come solido bianco.

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO ): d 2.10-2.40 ( m, 4H ), 2.45-2.58 ( m, 1H ), 2.60-3.05 ( m, 7H ), 3.80-3.90 ( m, 1H ), 3.92-4.05 ( m, 1H ), 4.20-4.38 ( m, 1H ), 6.90-7.40 ( m, 16H ), 7.52-7.58 ( m, 1H ), 8.11 ( d, 1H ), 8.37 ( d, 1H ), 10.79 ( s, 1H ).

Esempio 6 ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(S)-NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-NH-]}

( composto di formula I in cui i sostituenti sono definiti come nell'esempio 5, eccetto C-R<sub>3</sub> che ha configurazione S ).

Il composto è stato ottenuto con la procedura analoga all'esempio 5.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): d 1.98-2.26 (m, 2H), 2.40-2.88 (m, 8H), 2.98-3.11 (m, 1H), 3.66-3.84 (m, 1H), 3.98-4.23 (m, 2H), 4.40-4.58 (m, 1H), 6.89-7.48 (m, 17H), 8.10 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 10.83 (s, 1H).

Procedendo in modo analogo a quanto descritto nei suddetti esempi 1-6, i seguenti composti sono stati ottenuti:

Esempio 7 ciclo{-Suc-Trp(5F)-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>-(5-fluoroindol-3-il) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1)



Esempio 8: ciclo{-Suc-Trp(Me)-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>1</sub> = -CH<sub>2</sub>-(N-metilindol-3-il) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1)

Esempio 9: ciclo{-Suc-Phe(3,4-Cl)-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>1</sub> = -(3,4-diclorobenzil) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1)

Esempio 10 ciclo{-Suc-Trp-aMePhe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>2</sub> = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>6</sub> = CH<sub>3</sub> e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1)

Esempio 11: ciclo{-Suc-Trp-Phe(3,4-Cl)-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>2</sub> = -(3,4-diclorobenzil) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 12: ciclo{-Suc-Trp-Tyr-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>2</sub> = -(4-idrossibenzil) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 13: ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -(3,4-diclorobenzil) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 14 ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -(4-idrossibenzil) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 15: ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 16: ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-2-naftil)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-(2-naftil) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 17: ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-indol-3-il)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-(indol-3-il) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )



Esempio 18: ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-5-F-indol-3-il)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-(5-fluoroindol-3-il) e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 19: ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I come esempio 1, con R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> e R<sub>7</sub> = CH<sub>3</sub> e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 20: ciclo{-Suc-Trp-Phe-[CH<sub>2</sub>-NH]-[(R)-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

( composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> e X<sub>2</sub> = -CH<sub>2</sub>-NH- e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 21: ciclo{-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH]-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-}

( composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> e X<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>NH- e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 22: ciclo{-Suc(1-COOH)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]} ( composto di formula I, in cui h = 1; g = 0; R<sub>4</sub> = -COOH e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 23: ciclo{-Suc(1-CH<sub>2</sub>COOH)-Trp-Phe-[(R)-NH-

CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]] ( composto di formula I, in cui h = 1; g = 0; R<sub>4</sub> = -CH<sub>2</sub>COOH e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 24 ciclo{-Suc(1-NH<sub>2</sub>)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

( composto di formula I, in cui h = 1; g = 0; R<sub>4</sub> = -NH<sub>2</sub> e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 25: ciclo{-Suc(1-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

( composto di formula I, in cui h = 1; g = 0; R<sub>4</sub> = -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 26 ciclo{-Suc(1-OH)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

( composto di formula I, in cui h = 1; g = 0; R<sub>4</sub> = -OH e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 27: ciclo{-Suc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-F)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

(composto di formula I, in cui R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-F e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 28: ciclo{-Suc(2-COOH)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

(composto di formula I, in cui  $R_4 = -\text{COOH}$  e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 29: ciclo{-Suc(2-NH<sub>2</sub>)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

(composto di formula I, in cui  $R_4 = -\text{NH}_2$  e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 30: ciclo{-Suc(2-CH<sub>2</sub>COOH)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

(composto di formula I, in cui  $R_4 = -\text{CH}_2\text{COOH}$  e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

Esempio 31: ciclo{-Suc(2-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]}

(composto di formula I, in cui  $R_4 = -\text{CH}_2\text{NH}_2$  e gli altri parametri sono come definiti nell' esempio 1 )

#### Attività biologica

I composti descritti nella presente invenzione agiscono come antagonisti al recettore NK-2 delle tachichinine. L'attività biologica è stata valutata in due test funzionali in vitro, usando arteria polmonare di coniglio (RPA) e trachea di criceto (HT), secondo i metodi descritti da Maggi C.A. et al. Br. J. Pharmacol. 1990, 100, 588 e D'Orleans-Juste P. et al. Eur. J. Pharmacol. 1986, 125, 37. L'attività dei composti come antagonisti al recettore NK-2 umano è stata valutata in un test di binding utilizzando membrane di

cellule CHO ( Chinese hamster ovary ) transfettate con il recettore NK-2 di ileo umano ed il radioligando [ $^{125}$ I]NKA ( Amersham, attività aspecifica 2000 Ci/mmol ) alla concentrazione di 100 pM in studi di competizione. Le sostanze in esame sono state testate in un range di concentrazione da 0.01 nM a 10mM. Al termine dell'incubazione ( 30 min., 20°C ) i campioni sono stati filtrati su filtri Whatman GF/B impiegando il sistema di filtrazione automatico Brandel. La radioattività è stata determinata usando un gamma-counter ( Cobra, Canberra Packard ).

I dati derivati dagli studi funzionali sono stati espressi come  $pA_2$  ( Arunlakshana O. and Schild H.O., Br. J. Pharmacol. Chemother. 1959, 14, 45 ) e quelli dagli studi di binding come  $pK_i$  (  $-\log K_i$  calcolata con il programma LIGAND: Munson P.J. et al. Anal. Biochem. 1980, 107, 220 ).

I composti dell'invenzione si sono dimostrati attivi nei test di cui sopra , con valori di  $pA_2$  tra 5 e 9 , con i composti più potenti che mostrano affinità superiore per il recettore umano, con  $pK_i$  tra 8 e 10.

#### Elenco delle abbreviazioni usate

Per la nomenclatura e le abbreviazioni degli amminoacidi si fa riferimento alle raccomandazioni della IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclatu-



re( Eur. J. Biochem. 1984, 138, 9 ); gli amminoacidi si intendono nella configurazione S se non altrimenti specificato.

Le altre abbreviazioni usate sono:

BOC = tert-butossicarbonil; Z = benzilossicarbonil; -

Suc- = succinil; Bzl = benzil; -Suc(1-Bzl)- = -CO-

CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-CO-;

-Suc(2-Bzl)- = -CO-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CO-; -Det- = -NH-

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-; PyBOP = (benzotriazol-1-

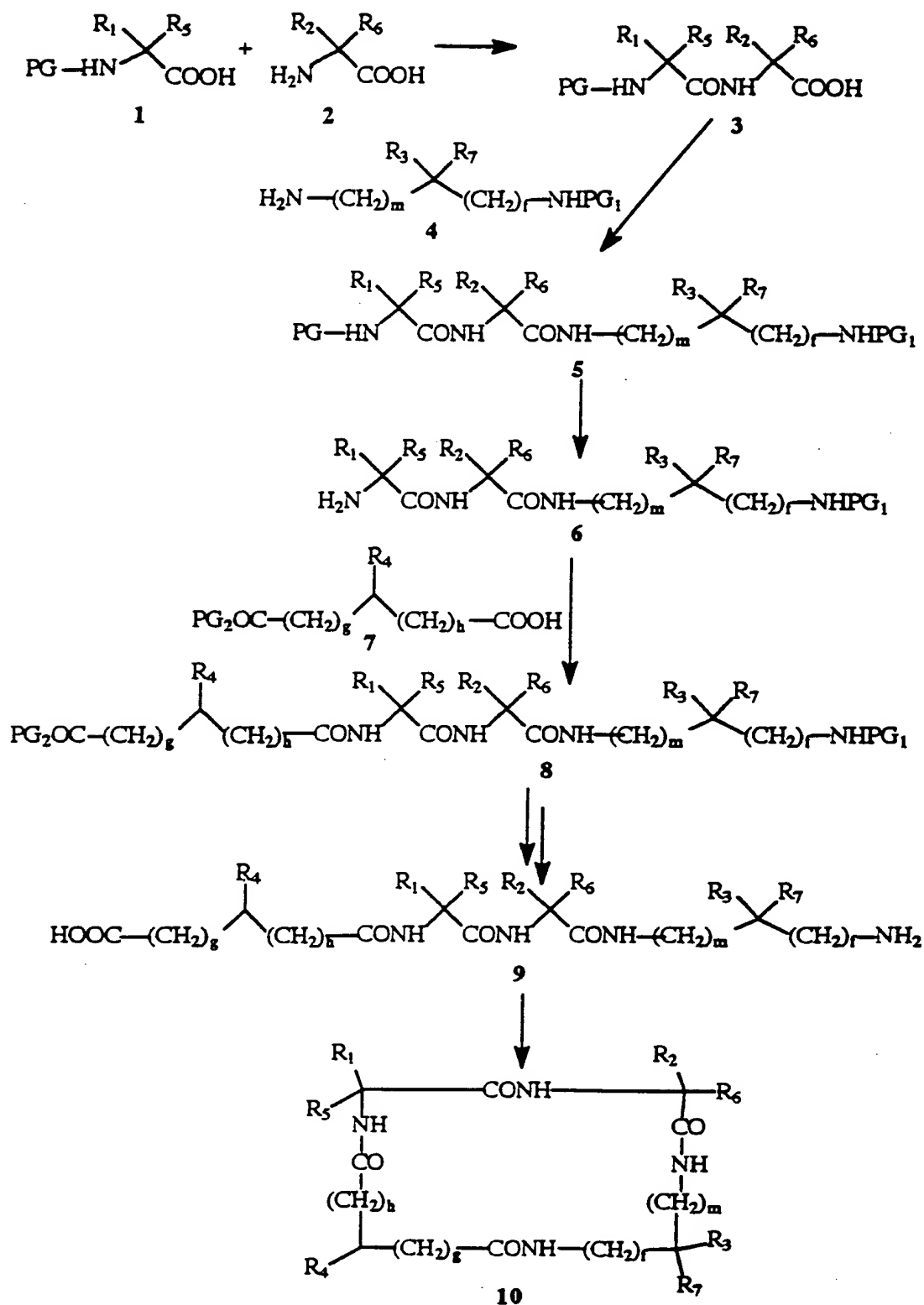
ilossi)tris(pirrolidino) fosfonio esafluorofosfato;

DIEA = N,N-diisopropiletilammina; NEt<sub>3</sub> = trietilammi-

na; DMF = N,N-dimetilformammide; NKA = neurochinina

A; TFA = acido trifluoroacetico.

## Schema

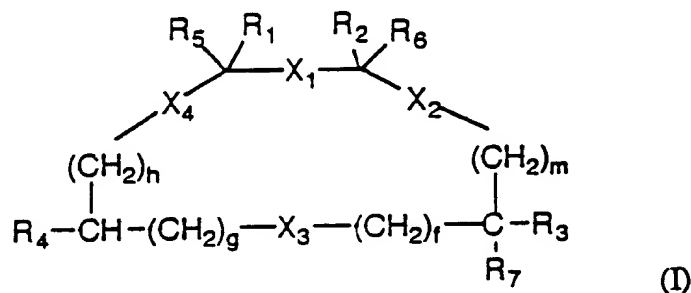


In cui PG, PG1 e PG2 sono gruppi proteggenti comunemente usati nella sintesi di peptidi.



Rivendicazioni

1. Composti monociclici aventi formula generale (I)



in cui :

$X_1, X_2, X_3, X_4$ , uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo scelto tra  $-CONR-$ ,  $-NRCO-$ ,  $-OCO-$ ,  $-COO-$ ,  $-CH_2-NR-$ ,  $-NR-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ , ove R è H o un  $C_{1-3}$  alchile o benzile

f, g, h, m, uguali o diversi tra loro, rappresentano un numero scelto tra 0, 1 o 2

$R_1$  ed  $R_2$ , uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo

$-(CH_2)_r - Ar$  dove  $r = 0, 1, 2$  e dove Ar è un gruppo aromatico scelto tra : benzene, naftalene, tiofene, benzotiofene, piridina, chinolina, indolo, furano, benzofurano, tiazolo, benzotiazolo, imidazolo, benzoimidazolo, detto gruppo Ar essendo eventualmente sostituito con al massimo 2 residui scelti tra  $C_{1-3}$  alchile o alogenoalchile,  $C_{1-3}$  alcossile,  $C_{2-4}$  ammino alcossile, alogeno, OH,  $NH_2$ ,  $NR_9R_{10}$ , dove  $R_9$  ed  $R_{10}$ , uguali o diversi tra loro, rappresentano un

idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile,

R<sub>3</sub> rappresenta un gruppo scelto tra:

- idrogeno
- alchile lineare o ramificato di formula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> con n = 1-5 , cicloalchile o alchilcicloalchile di formula C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub> con n = 5-9
- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Ar<sub>1</sub> dove r = 0, 1, 2 e dove Ar<sub>1</sub> è un gruppo aromatico scelto tra : benzene, naftalene, tiofene, benzotiofene, piridina, chinolina, indolo, furano, benzofurano, tiazolo, benzotiazolo, imidazolo, benzoimidazolo, detto gruppo Ar<sub>1</sub> essendo eventualmente sostituito con al massimo 2 residui scelti tra C<sub>1-3</sub> alchile o alogenoalchile, C<sub>1-3</sub> alcossile o ammino alcossile, alogeno, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile,

R<sub>4</sub> rappresenta un gruppo scelto tra:

- idrogeno o C<sub>1-6</sub> alchile
- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Ar<sub>2</sub> dove r = 0, 1 e dove Ar<sub>2</sub> è fenile o naftile ed è eventualmente sostituito con al massimo 2 residui scelti tra C<sub>1-3</sub> alchile, C<sub>1-3</sub> alcossile o ammino alcossile, alogeno, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile,
- L-Q dove L è un legame chimico o un residuo alchi-



lico lineare o ramificato C<sub>1-6</sub> e Q é un gruppo scelto tra :

- H, OH, OR<sub>9</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, guanidino, solfato, fosfonato, fosfato, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile;
  - COOH, tetrazolo, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCOOR<sub>8</sub>, CONHR<sub>8</sub>, NHCOR<sub>8</sub>, dove R<sub>8</sub> rappresenta una catena alchilica C<sub>1-6</sub>, lineare o ciclica, contenente uno o più gruppi polari quali OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, COOH, PO<sub>3</sub>H, SO<sub>3</sub>H, OR<sub>11</sub> e dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile e dove R<sub>11</sub> è una catena C<sub>1-3</sub> alchilica o C<sub>2-4</sub> amminoalchilica
  - COOR<sub>12</sub> o CONHR<sub>12</sub> dove R<sub>12</sub> è un gruppo mono-, di-, tri-glicosidico eventualmente protetto con uno o più gruppi C<sub>1-3</sub> acile o sostituito con gruppi amminici o C<sub>1-3</sub> acilamminici,
- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o un gruppo C<sub>1-3</sub> alchile.

2. Composti, secondo la rivendicazione 1 in cui:

f, g, h, m, uguali o diversi tra loro, possono essere 0 o 1;

R<sub>1</sub> ed R<sub>2</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano la catena laterale di un amminoacido naturale scelto fra triptofano, fenil alanina, tirosina, istidina o la catena laterale di un amminoacido non naturale scel-

to nel gruppo del triptofano e della fenil alanina mono e disostituiti con residui scelti tra C<sub>1-3</sub> alchilici o alogenoalchilici, C<sub>1-3</sub> alcossilici o ammino alcossilici, alogeni, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile,

R<sub>3</sub> rappresenta un gruppo scelto tra:

- alchile lineare o ramificato di formula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> con n = 1-5, cicloalchile o alchilcicloalchile di formula C<sub>n</sub>H<sub>2n-1</sub> con n = 5-9

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Ar<sub>1</sub> dove r è uguale a 1 o 2 e Ar<sub>1</sub> è un gruppo aromatico scelto tra : alfa naftile, beta naftile, fenile, indolo, detto gruppo Ar<sub>1</sub> essendo eventualmente sostituito con al massimo 2 residui scelti tra C<sub>1-3</sub> alchile o alogenoalchile, C<sub>1-3</sub> alcossile, alogeno, OH, NH<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> rappresenta un gruppo L-Q dove:

L è un legame chimico o un CH<sub>2</sub> e

Q è un gruppo scelto tra :

- OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, OR<sub>11</sub>, solfato, fosfato e dove R<sub>9</sub> ed R<sub>10</sub>, uguali o diversi tra loro, rappresentano un idrogeno o C<sub>1-3</sub> alchile e dove R<sub>11</sub> è una catena C<sub>1-3</sub> alchilica o C<sub>2-4</sub> amminoalchilica,

- COOH, COOR<sub>12</sub>, CONHR<sub>12</sub> dove R<sub>12</sub> è un gruppo mono- o di-glicosidico eventualmente protetto con uno o più

gruppi acetilici o sostituito con un gruppo amminico  
o acetilamminico

ed in cui l'atomo di carbonio che porta i sostituenti  
R<sub>3</sub> ed R<sub>7</sub> ha configurazione R.

3. Composti secondo la rivendicazione 2 come qui di  
seguito indicati:

- 1) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 2) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (S) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 3) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>) -CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 4) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-OCH<sub>3</sub>)) -  
CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 5) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R) -NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -NH-] }
- 6) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (S) -NH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -NH-] }
- 7) ciclo{-Suc-Trp(5F)-Phe-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -CH<sub>2</sub>-  
NH-] }
- 8) ciclo{-Suc-Trp(Me)-Phe-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -CH<sub>2</sub>-  
NH-] }
- 9) ciclo{-Suc-Phe(3,4-Cl)-Phe-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -  
CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 10) ciclo{-Suc-Trp-aMePhe-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -CH<sub>2</sub>-  
NH-] }
- 11) ciclo{-Suc-Trp-Phe(3,4-Cl)-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -  
CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 12) ciclo{-Suc-Trp-Tyr-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) -CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 13) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R) -NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-3,4-diCl) -

CH<sub>2</sub>-NH-]]

14) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OH)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

15) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

16) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-2-naftil)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

17) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-indol-3-il)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

18) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-5-F-indol-3-il)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

19) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R)-NH-CCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

20) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[CH<sub>2</sub>-NH]-[ (R)-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

21) ciclo{-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH]- (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO-}

22) ciclo{-Suc(1-COOH)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

23) ciclo{-Suc(1-CH<sub>2</sub>COOH)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

24) ciclo{-Suc(1-NH<sub>2</sub>)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}

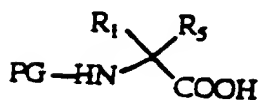
25) ciclo{-Suc(1-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-]]}



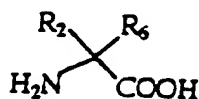
- 26) ciclo{-Suc(1-OH)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 27) ciclo{-Suc-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-3-F)-CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 28) ciclo{-Suc(2-COOH)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 29) ciclo{-Suc(2-NH<sub>2</sub>)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 30) ciclo{-Suc(2-CH<sub>2</sub>COOH)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-] }
- 31) ciclo{-Suc(2-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)-Trp-Phe-[ (R)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-] }.

4. Un processo per la sintesi di un composto di formula generale (I), in cui X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub> sono CONH e gli altri sostituenti sono come definiti nella rivendicazione 1, in cui:

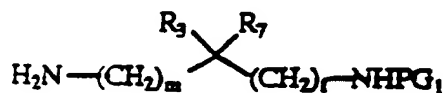
a) gli amminoacidi opportunamente protetti (1), (2) e (4)



(1)



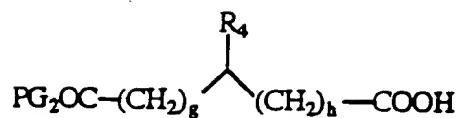
(2)



(4)

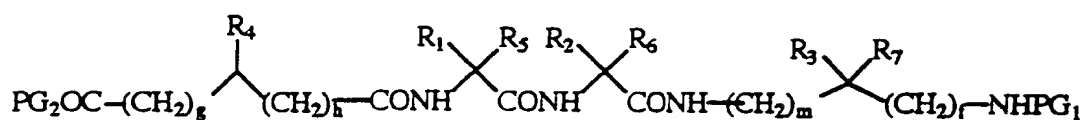
vengono fatti reagire, secondo quanto rappresentato nello Schema, con il derivato dell'acido succinico protetto (7)

protetto (7)



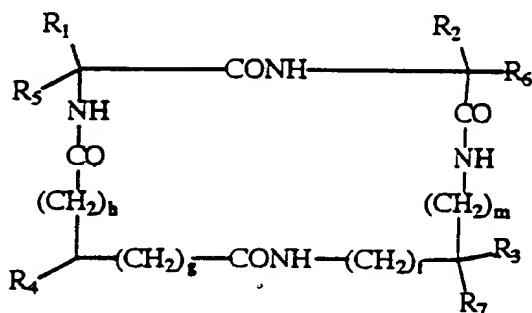
(7)

ottenendo in composto lineare (8)



(8)

b) il composto lineare 8, viene deprotetto e ciclizzato per dare il composto finale monociclico (10)



(10).

5. Composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1 in combinazione con farmaceuticamente accettabili carriers o eccipienti.

6. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 5 per uso come antagonisti delle tachichinine.

7. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendica-



zione 6 per uso come antagonisti sul recettore umano NK-2.

8. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 7 per uso nel trattamento della componente broncospastica e infiammatoria dell' asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali, gli spasmi delle vie biliari, gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali.

9. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 7 per uso come ansiolitici.

10. Uso di un composto secondo la rivendicazione 1 come antagonista delle tachichinine.

11. Uso di un composto secondo la rivendicazione 1 come NK-2 antagonista.

12. Uso di un composto secondo la rivendicazione 1 per il trattamento della componente broncospastica e infiammatoria dell' asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali, gli spasmi delle vie biliari, gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali.

13. Uso di una composizione secondo la rivendicazione 1 come NK-2 antagonista per il trattamento di sindromi ansiose.

14. Metodo per il trattamento della componente broncospastica ed infiammatoria dell' asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali, gli spasmi delle vie biliari, gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali in cui si somministrano al paziente quantità comprese fra 0,02 e 10 mg/kg di peso corporeo di principio attivo costituito da prodotti di formula (I) secondo la rivendicazione 1.

Firenze, li 07 FEB. 1997

p. MENARINI RICERCHE SpA

il Mandatario

*Livio Brighenti*

Dr. Livio Brighenti

della Notarbartolo & Gervasi S.r.l.